



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer:

0 032 684
A1

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 81100110.6

Int. Cl.³: C 07 D 457/12

Anmeldetag: 09.01.81

Priorität: 16.01.80 DE 3001752

Anmelder: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT** Berlin
und **Bergkamen**,
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 0311,
D-1000 Berlin 65 (DE)

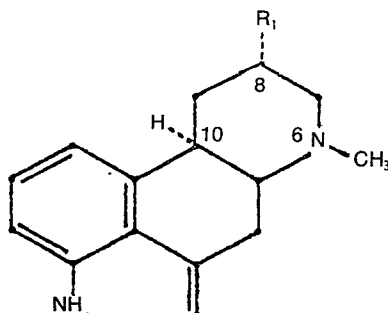
Veröffentlichungstag der Anmeldung: 29.07.81
Patentblatt 81/30

Benannte Vertragsstaaten: **AT BE CH DE FR GB IT LI LU**
NL SE

Erfinder: **Sauer, Gerhard, Dr.**, Königsbacher Zeile 41a,
D-1000 Berlin 28 (DE)

Verfahren zur Herstellung von 8- α -substituierten 6-Methylergolinen.

Es wird ein neues Verfahren zur Herstellung von 8- α -substituierten 6-Methyl-10 α -H-ergolinen der allgemeinen Formel



wobei

R_1 NH-CO-NR₂ (mit R₂ in der Bedeutung von Wasserstoff, Methyl oder Ethyl), CO-NH-NR₂, CO-NR₂ und CH₂OR₂ bedeutet,

aus entsprechenden 8- α -substituierten 9,10-Didehydro-6-methyl-ergolinen durch Reduktion mit einem Alkali- oder Erdalkalimetall in einer Stickstoffverbindung, wie z.B. Ammoniak oder Methylamin als Lösungsmittel, bei Temperaturen von -70 bis -30°C, gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels und/oder gegebenenfalls unter Zusatz eines Arylamins beschrieben.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 8 α -substituierten 6 α -Methyl-10 α -H-ergolinen gemäß den Ansprüchen.

- 5 Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen sind entweder selbst biologisch wirksame Verbindungen oder Zwischenprodukte zur Herstellung derselben.

Es ist bekannt, daß man bei der katalytischen Hydrierung der 9.10-Doppelbindung aus 8 β -substituierten
10 Didehydroergolinen glatt die trans-verknüpften 10 α -H-Ergoline erhält.

Anders sieht es dagegen bei den 8 α -substituierten 9.10-Didehydroergolinen aus. Die katalytische Hydrierung von 8 α -substituierten 9.10-Didehydroergolinen führt stets zu
15 Gemischen bestehend aus den trans-verknüpften 10 α -H-Ergolinen und den cis-verknüpften 10 β -H-Ergolinen. Biologisch wirksame Verbindungen leiten sich jedoch nur von den trans-verknüpften Ergolinen ab, wie z.B. die bekannten Ergoline Dironyl, Sulergin und Delergotril.

20 So erhält man bei der katalytischen Hydrierung von Lisurid zum Dironyl mit Raney-Nickel in Abhängigkeit vom Katalysator und dem Lösungsmittel maximale Ausbeuten von 66 % an gewünschtem Produkt (DE OS 2 238 540), wobei das Verhältnis von gewünschten 10 α -H-Isomeren zu unerwünschten 10 β -H-
25 Isomeren etwa 4:1 beträgt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren bereitzustellen, mit welchem 8 α -substituierte 9.10-Didehydroergoline sich selektiv zu den entsprechenden 10 α -H-Ergolinen reduzieren lassen.

Es wurde nun gefunden, daß sich 8 α -substituierte 9.10-Dihydroergoline mit Alkali- oder Erdalkalimetallen in Stickstoffverbindungen wie Methylamin, Ammoniak oder
5 Hexamethylphosphorsäurediamid bei Temperaturen von -30 bis -70 °C in hoher Ausbeute zu den gewünschten 10 α -H-Ergolinen reduzieren lassen, ohne daß dabei Gemische von 10 α -H- und 10 β -H-Isomeren auftraten.

Der Verlauf der erfindungsgemäßen Reaktion war insofern
10 überraschend, da der Fachmann in Analogie zu den anderen Hydrierungsverfahren ein Gemisch von 10 α -H- und 10 β -H-Isomeren erwartet hätte.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird zweckmäßigerweise so durchgeführt, daß man das Alkali- oder Erdalkalimetall wie Lithium, Natrium, Kalium oder Calcium in der ver-
15 wendeten Stickstoffverbindung wie Ammoniak bei Temperaturen unter -30 °C löst. Anschließend wird das zu hydrierende Ausgangsmaterial hinzugegeben, wobei es zweckmäßig ist, einen Lösungsvermittler hinzuzunehmen. Geeignete Lösungs-
20 mittel sind beispielsweise Ether wie Diethyläther, Methyläther, Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran und Dioxan.

Es hat sich gezeigt, daß der Zusatz eines Arylamins zum Reaktionsgemisch besonders vorteilhaft ist. Geeignete Arylamine im Sinne der vorliegenden Erfindung sind bei-
25 spielsweise Anilin, Methylanilin, Anisidin, o-Dianisidin, Diphenylamin, Ethylanilin, p-Phenylendiamin, Dimethoxyanilin, Phenylhydrazin, Dinitrophenylhydrazin und Benzidin. Das verwendete Arylamin wird in einer Menge von 0,5 - 5, vorzugsweise 1 - 2 Moläquivalenten zum Reaktionsgemisch ge-
30 geben.

Die Reaktion benötigt zum Ablauf etwa 20 - 200 min und ist zumeist nach 30 - 40 min bereits vollständig abgelaufen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren erläutern.

Beispiel 1

In etwa 10 ml wasserfreiem Ammoniak werden bei -70°C 100 mg Lithium gelöst und bei dieser Temperatur 1 mMol
 5 3-(9.10-Didehydro-6-methyl-8 α -ergolinyl)-1.1-diethyl-
 harnstoff I und 1,5 mMol Anilin in 5 ml Tetrahydrofuran inner-
 halb einiger Minuten hinzugefügt. Entfärbt sich die Lösung,
 wird eine kleine Menge Lithium noch nachgegeben. Dann wird 30
 min bei -70°C gerührt, mit Ammoniumchlorid bis zur Entfärbung
 10 versetzt und der Ammoniak abgedampft. Der Rückstand wird
 in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufge-
 nommen, mit Kochsalz gesättigt und mit Chloroform oder
 Essigester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit
 Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand
 15 aus Ethanol kristallisiert. Es wird 3-(6-Methyl-8 α -
 ergolinyl)-1.1-diethylharnstoff II in 85 %iger Ausbeute
 erhalten.

$$[\alpha]_{\text{D}} = +29^{\circ}.$$

Beispiel 2

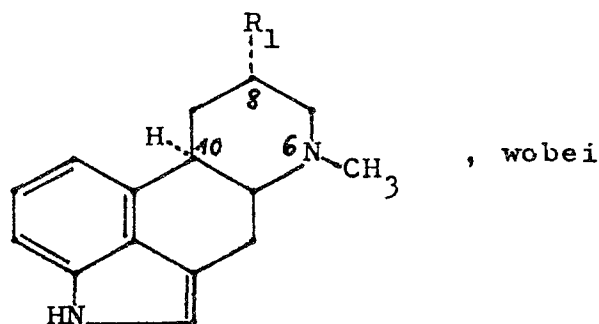
20 Analog Beispiel 1 wird aus Isolysergsäureamid III das
 6-Methyl-ergolin-8 α -carbonsäureamid IV, aus Isolyserg-
 säure-diethylamid V das 6-Methyl-ergolin-8 α -carbonsäure-
 diethylamid VI, aus Isolysergsäurehydrazid VII das
 6-Methyl-ergolin-8 α -carbonsäurehydrazid VIII und aus
 25 Isolysergol IX das 6-Methyl-ergolin-8 α -methanol X
 erhalten.

Folgende Versuche wurden ausgeführt:

Ausgangs- material	Metall	Arylamin	End- produkt	Ausbeute (%)	$[\alpha]_D^{\circ}$
I	Li	-	II	70	+30
I	Li	Anilin	II	85	+29
I	Li	Methylanilin	II	72	+29
I	K	Anilin	II	75	+29
I	Li	Anisidin	II	94	+30
I	Li	o-Dianisidin	II	90	+29
I	Li	Diphenylamin	II	75	+29
I	Li	p-Phenylen- diamin	II	71	+30
III	Li	Anilin	IV	92	+ 2
III	Na	Anilin	IV	81	+ 1
V	Li	Anilin	VI	78	-67
VII	Li	-	VIII	69	-23
VII	Li	Anilin	VIII	87	-24
IX	Li	Anilin	X	86	-70
I	Li	3.5-Dimeth- oxy-anilin	II	73	+30
I	Li	Benzidin	II	77	+30
I	Li	Phenyl- hydrazin	II	90	+30
I	Li	2.4-Dinitro- phenylhydrazin	II	71	+30

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 8 α -substituierten 6-Methyl-10 α -H-ergolinen der allgemeinen Formel



R_1 NH-CO-NR₂ (mit R₂ in der Bedeutung von Wasserstoff, Methyl oder Ethyl), CO-NH-NR₂, CO-NR₂ und CH₂OR₂ bedeutet,

10 durch Reduktion von entsprechenden 8 α -substituierten 9.10-Didehydro-6-methyl-ergolinen, dadurch gekennzeichnet, daß man das Ausgangsmaterial mit einem Alkali- oder Erdalkalimetall in einer Stickstoffverbindung bei Temperaturen von -70 bis -30 °C, gegebenenfalls in Gegenwart eines
15 weiteren Lösungsmittels und/oder gegebenenfalls unter Zusatz eines Arylamins reduziert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Stickstoffverbindung Ammoniak verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Arylamin Anilin, Anisidin und Phenylhydrazin verwendet.
- 5 4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkalimetall Lithium verwendet.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0032684
Nummer der Anmeldung

EP 81 10 0110.6

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ³)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
X	DE - A - 2 124 640 (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR) * Anspruch 1 * --	1,2	C 07 D 457/12
	CH - A - 386 439 (SANDOZ) * Anspruch *	1	
D	DE - A - 2 238 540 (SPOFA VEREINIGTE PHARMAZEUTISCHE WERKE) * Anspruch 1 * ----	1	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ³)
			C 07 D 457/00
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort berlin		Abschlußdatum der Recherche 14-04-1981	Prüfer FROELICH